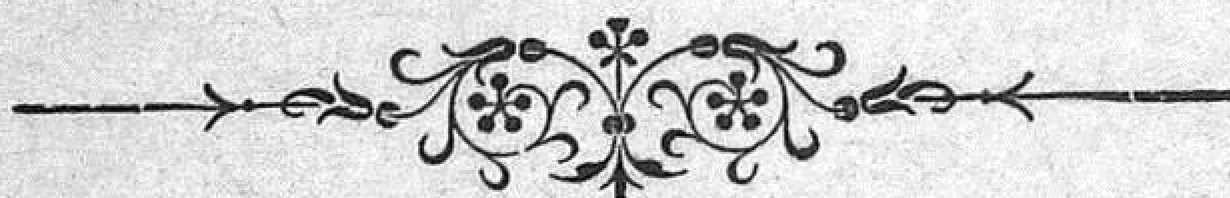
RIVISTA SPERIMENTALE DI FRENIATRIA
Direttore: **A. TAMBURINI**
Vol. XXXI. Fasc. II.

Istituto psichiatrico di Reggio-Emilia

SULLA NATURA E SUI CARATTERI DEI PRINCIPI TOSSICI E ANTITOSSICI NATURALI DEL SIERO DI SANGUE DI EPILETTICI

del Dott. CARLO CENI
DIRETTORE DEI LABORATORI SCIENTIFICI



REGGIO-EMILIA
TIPOGRAFIA DI STEFANO CALDERINI E FIGLIO
1905.

RIVISTA SPERIMENTALE DI FRENIATRIA

Direttore: **A. TAMBURINI**

Vol. XXXI. Fasc. II.

Istituto psichiatrico di Reggio-Emilia

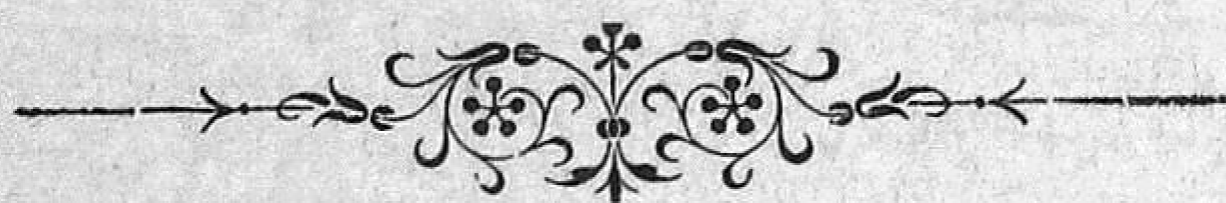
SULLA NATURA

E SUI CARATTERI DEI PRINCIPI TOSSICI E ANTITOSSICI NATURALI

DEL SIERO DI SANGUE DI EPILETTICI

del Dott. CARLO CENI

DIRETTORE DEI LABORATORI SCIENTIFICI



REGGIO-EMILIA

TIPOGRAFIA DI STEFANO CALDERINI E FIGLIO

1905.



Istituto psichiatrico di Reggio-Emilia

Recentemente, riassumendo i risultati delle mie ricerche sperimentali sulla patogenesi autotossica dell' epilessia, dimostrai la presenza di principi citotossici e anticitotossici specifici nel sangue degli epilettici [1].

Iniettando ripetutamente a un animale (coniglio o capra) del siero di sangue di epilettici, avevo ottenuto infatti un antisiero, il quale, anche in piccole dosi, possiede la proprietà di determinare negli epilettici stessi dei gravi fenomeni di reazione locale, di solito accompagnata da disturbi generali a carattere specifico. Questi ultimi consistono generalmente in uno stato di confusione mentale e in un aumento delle manifestazioni morbose dell' infermo, che possono essere facilmente seguiti anche da un innalzamento della temperatura.

Siccome questo antisiero iniettato in individui non epilettici, anche a dosi assai considerevoli, non era mai stato capace di determinare fenomeni d' intossicamento specifico come nell' epilettico, così mi credetti autorizzato a ritenere che quell'antisiero avesse realmente qualche analogia intima coi principî epilettogeni naturali. Per le considerazioni che addussi allora e pei caratteri di questo antisiero, conclusi ch' esso si debba considerare costituito prevalentemente da uno dei due elementi che formano il principio tossico epilettogeno e precisamente da quell'elemento del principio tossico che corrisponde alla sostanza sensibilizzatrice (anticorpo, ecc.). Questo elemento avrebbe perciò le stesse proprietà della sostanza sensibilizzatrice naturale che circola allo stato libero nel sangue dell' epilettico,

ed agirebbe rendendo più sensibili gli elementi che sono la sede anatomica dell'epilessia all' azione del principio attivo del tossico epilettogeno, cioè dell' alessina (citasi) specifica. Quest' ultima, come abbiamo dimostrato allora, non esisterebbe nell'epilettico allo stato libero, ma legata ad elementi cellulari, come tutte le citasi in genere, secondo il concetto di Metchnikoff.

L' antisiero umano comune, vale a dire quello ottenuto vaccinando un animale con siero di sangue di uomo normale, avrebbe proprietà analoghe al primo, colla sola differenza che di esso di solito occorrerebbero quantità 3-5 volte superiori per ottenere nell' epilettico anche dei fenomeni d' intossicamento sempre lievi e non mai con caratteri così specifici come nel primo caso.

Ultimamente però, mediante un processo di immunizzazione molto intensivo contro il siero di sangue di uomo normale, sono arrivato ad ottenere in una capra un antisiero assai più attivo del solito e che sugli epilettici ha presentato proprietà epilettogene assai analoghe a quelle di cui è dotato l'antisiero specifico, ottenuto, cioè, immunizzando direttamente un animale contro il siero degli epilettici stessi.

Ciò dimostrebbe che siamo qui davanti a dei sieri emolitici, i quali hanno la proprietà di agire sugli epilettici non solo come emotossici, ma anche come epilettogeni. Questa proprietà specifica che risulterebbe più esagerata nell' antisiero preparato con siero di epilettici, sarebbe perciò legata intimamente alle lisine e più precisamente alle emolisine naturali del siero umano, già studiate anche in diversi processi morbosi, sebbene con risultati sempre contraddittorî, specialmente da Neisser e Döhring, Camus e Pagniez, Kreibich, Hahn e Trommsdorf, Halban e Landsteiner, Julliard, Ascoli, Eisenberg, Bezredkta e Mieczyslaw Halpen, ecc. Tutto ciò farebbe già supporre un'intima affinità dei tossici epilettogeni con alcuni principî fisiologici che circolano nell' individuo in condizioni normali; ma ciò apparirà ancor meglio da quanto verrò esponendo più avanti in questa memoria.

Il concetto quindi della specificità del potere tossico di questi antisieri dovrà esser inteso fin d'ora nel senso più ampio della parola, e su ciò insisto in modo particolare, molto più che oggi, dopo le ultime ricerche specialmente del Cividalli, del Boeri, del Sartirana, ecc., risulterebbe che gli stessi citotossici

artificiali mancano di proprietà tossiche specifiche nel senso assoluto della parola.

Nell' eccessiva sensibilità degli epilettici in genere a questi antisieri, e più ancora nella loro facilità di reagire a questi citotossici con un peggioramento delle loro diverse manifestazioni morbose, noi non possiamo a meno però, ripeto, di riconoscere un fenomeno fisiopatologico caratteristico dell'epilessia e pel quale questa malattia pare si distingua specialmente dalle altre forme mentali, p. es. dalla paralisi progressiva, come già dimostrai col Dott. Besta [2], e da altre psicosi, come mi risulta da esperienze in corso e sulle quali riferiremo a suo tempo.

La presenza di un' antitossina nel sangue degli epilettici fu da me provata nel modo più diretto iniettando ad un epilettico il suddetto antisiero mescolato con siero di sangue degli epilettici stessi. Da queste esperienze è infatti risultato che in genere $^1/_4$ di cmc. di antisiero è di solito neutralizzato dal siero normale di un epilettico. La dimostrazione di queste antitossine fu poi facilitata iniettando ad un epilettico l' antisiero mescolato al proprio siero di sangue; giacchè in tal caso la neutralizzazione dei principi tossici risulta ancor più evidente, potendo 10 cmc. di siero di epilettico bastare non di raro per distruggere completamente l' azione tossica anche di $^1/_2$ cmc. di antisiero.

Come la citotossina epilettogena dobbiamo considerarla quale un principio attivo intimamente legato alle lisine naturali del sangue, così anche la relativa anticitotossina dovremo ritenerla quale un principio strettamente legato alle antilisine naturali dotate di proprietà protettrici generali dell' organismo e che nell' epilettico verrebbero ad assumere un carattere specifico. Anche la specificità di questa antitossina dovrà quindi essere considerata nel senso ampio della parola.

Questi sono in breve i fatti da me esposti nella memoria succitata, ed ora ecco quanto ad essi di nuovo posso aggiungere, quale frutto di ulteriori ricerche, che da circa tre anni vado ripetendo sopra un numero considerevole di epilettici.

I risultati delle attuali osservazioni che ci portano alla conoscenza di questi fatti, i quali servono a meglio farci conoscere i caratteri tanto dei principii citotossici, quanto di quelli anticitotossici dell'epilessia, si riferiscono però a ricerche molteplici e di varia natura; per cui li raggrupperò in capitoli diversi, tralasciando per brevità i particolari delle esperienze.

I.° Modo di reagire degli epilettici all' antisiero specifico.

Data l' importanza emersa dai miei studi precedenti sull' antisiero specifico nell' epilessia, usato per la determinazione sia delle tossine, sia delle antitossine, era necessario anzitutto fissare un po' meglio i limiti delle sue proprietà tossiche specifiche sugli epilettici. Due questioni rimanevano ancora a risolvere a tale proposito: stabilire prima se gli epilettici potessero presentare o no delle diversità individuali nel modo di reagire a questo citotossico, e degne di qualche considerazione rispetto alla forma e gravità della malattia; in secondo luogo stabilire se eventualmente questa reazione all'antisiero potesse avere qualche rapporto speciale colle diverse fasi della malattia stessa.

A tale scopo in varie riprese vennero sottoposti a iniezioni di dosi minime di antisiero parecchi epilettici di gravità diversa, ripetendo negli stessi individui le iniezioni a diversi periodi di distanza, e cercando di farle coincidere ora con una fase interaccessuale di lunga o di breve durata, ora invece facendo iniezioni o poco prima o poco dopo una crisi morbosa.

In complesso, fu così provato il potere di reazione di 27 infermi, e da questi è anzitutto risultato evidente, che gli epilettici invece di reagire alle iniezioni in discorso sempre nel medesimo modo, *possono invece presentare delle differenze individuali anche notevoli, almeno nel grado di intensità dei fenomeni*. In secondo luogo è risultato che *il modo di reagire d' ogni singolo epilettico non varia affatto colle diverse fasi della sua malattia, ma rimane sempre costante per un lungo periodo indeterminato.*

A prova della prima asserzione mi limito qui a dire che mentre esistono epilettici *sensibilissimi* a questo antisiero specifico, in modo che una dose di $^1/_2$ cmc. può bastare per determinare in loro dei fenomeni di grave intossicamento con reazione locale e generale, come avevo già anche prima constatato; esistono invece degli altri che possono tollerare quasi impunemente, almeno senza manifestazioni esterne apprezzabili, dosi relativamente più elevate, vale a dire di 2-3 cmc. dello stesso tossico.

Questi ultimi casi sono però assai più rari di fronte ai primi; di modo che, sopra 27 infermi finora sperimentati, ne riscontrai

solamente due i quali potevano impunemente tollerare l'iniezione di 3 cmc. di questo antisiero.

In quanto agli eventuali rapporti tra la gravità della malattia e il modo di reagire dell' infermo alle iniezioni, nulla finora mi fu dato di poter stabilire; giacchè non di raro vidi reagire p. es. fortemente casi gravi e casi leggeri, come viceversa potei osservare reazioni deboli nell' uno e nell' altro caso.

Lo stesso devo dire anche per ciò che interessa il grado di reazione di un epilettico in rapporto alle diverse fasi della sua malattia; giacchè ogni infermo ha sempre reagito a un dipresso con la medesima intensità di fenomeni, sia durante le fasi interaccessuali, sia quando le iniezioni coincidevano colle fasi pre- o postaccessuali.

In alcune donne ho anche cercato di vedere se esistessero delle variazioni nel modo di reagire all' antisiero, a seconda che le iniezioni venivano fatte in periodi mestruali o no; ma i risultati furono sempre negativi.

Queste esperienze furono infine ripetute anche con antisiero specifico proveniente non più da conigli, ma da capre, e i risultati furono sempre identici ai primi; per cui noi dobbiamo ammettere come assodato che la sensibilità più o meno accentuata a questo tossico è un fatto individuale, e che nell' epilettico si mantiene invariata per un lungo periodo di tempo indeterminato, non avendo essa alcun rapporto nè colla gravità della malattia, nè colle diverse fasi della malattia stessa.

Se ora pensiamo che l' antisiero da noi usato non rappresenta che una parte sola del tossico epilettogeno umano, cioè la sostanza sensibilizzatrice, come già dissi più volte, e che questo dà luogo ai fenomeni d' intossicamento specifico soltanto pel fatto che entrando nell' organismo rende più sensibili gli elementi che sono la sede anatomica dell' epilessia alla sostanza veramente attiva del tossico epilettogeno, vale a dire, all'alessina; noi dovremo per conseguenza fin d' ora attribuire ai veri principi epilettogeni attivi (alessina) un carattere di stabilità ben netto.

L' importanza di questo fatto nella patogenesi dell' epilessia apparirà ancor più evidente nei capitoli che seguono.

II.° Sulla natura e specificità dei principi tossici del siero di sangue degli epilettici.

Già altrove ho dimostrato come le iniezioni di siero di sangue di epilettici fatte negli epilettici, specialmente se continuate e progressive, mentre in alcuni casi possono agire come sostanza curativa, in altri invece agiscono come un tossico specifico, peggiorando le condizioni degli infermi [3].

Questo modo di agire diverso ed opposto del siero degli epilettici, era però stato interpretato non mettendolo in rapporto colla natura ora prevalentemente tossica, ora prevalentemente curativa del siero stesso; ma mettendolo invece in rapporto con condizioni speciali, a noi del tutto ignote, dell' individuo su cui si praticava l' iniezione di siero e che permettevano a questi di reagire in un senso, piuttosto che nell' altro.

A prova di questa inesplicabile reazione individuale, ricorderò qui ancora i risultati da me già descritti nella memoria succitata a proposito di due giovani inferme coetanee ed egualmente gravi (Caso VI. e Caso IX.); delle quali la prima è guarita e la seconda è invece notevolmente peggiorata in seguito alle iniezioni di siero proveniente da un medesimo epilettico.

Per quanto però anche nelle numerose mie osservazioni successive io abbia avuto più d' una volta la piena riconferma di questo fatto; tuttavia ho voluto istituire una nuova serie di ricerche per stabilire se gli effetti tossici, ormai confermati anche dal Catòla [4], dal Wende [5] e dal Tiengo [6], non fossero realmente in nessun modo legati anche alla natura o meglio alla provenienza del siero stesso che si inietta in un epilettico.

L'importanza dell'argomento mi parve tale, sotto ogni punto di vista scientifico e pratico, da giustificare l'esperimento stesso.

A questo scopo ho scelto sette tra gli epilettici che nelle ricerche precedenti avevano presentato la più squisita sensibilità alle iniezioni di antisiero, e inoculai a ciascuno di essi, alternativamente e a periodi di distanza di 12-15 giorni, una dose costante di 10 cmc. di siero di sangue proveniente da altri 13 epilettici, dei quali alcuni in condizioni fisiche buone e affetti da una forma di epilessia leggera, e gli altri invece scelti tra i più gravi dell'Istituto e aventi frequenti crisi motorie e psichiche.

Il siero di otto di questi ultimi epilettici, fu dai sette primi sempre tollerato senza presentare alcun fenomeno di reazione tossica mediata, sia locale, sia generale. Il siero del 9.° caso, rappresentato da un epilettico di 19 anni, che va soggetto a rari accessi motori completi (1-2 al mese), mentre presenta frequenti vertigini (2-4 al giorno) e caratterizzate quasi solo da una momentanea assenza della coscienza, ha dato luogo in due epilettici a un lieve grado di reazione al punto di iniezione, consistente in un leggiero gonfiore con piccolo aumento di temperatura locale durato 24 ore circa.

I risultati più importanti li ho però ottenuti col siero degli ultimi quattro casi, cioè, del 10,° 11,° 12° e 13,° salassati, come vedremo tra breve, in una fase di insolito e improvviso peggioramento della malattia; mentre questi infermi, già da anni ricoverati nell' Istituto, non avevano mai presentato nulla di particolare, sia per la gravità, sia pei caratteri delle loro manifestazioni morbose, che fosse venuto a perturbare il regolare decorso della malattia stessa.

Il caso 10° (Ces... A.), giovane di 35 anni, epilettico dalla infanzia e che negli ultimi due anni presentava al più da 1 a 2 accessi alla settimana, fu salassato in un periodo di grave peggioramento della malattia, durato oltre un mese e insorto senza causa nota. Durante questa nuova fase gli accessi erano saliti a 1-2 al giorno; l' infermo era entrato in uno stato di grave eccitamento psichico e confusionale insolito, accompagnato anche da allucinazioni specialmente visive. In quest› tempo diminuì di oltre 5 Kg. del suo peso abituale. Il salasso fu fatto 25 giorni dopo che il C. A. era entrato in questo stato di recrudescenza della malattia e il suo siero inoculato nella dose di 10 cmc. a 7 epilettici ha dato luogo in tutti a intensi fenomeni di reazione tossica acuta, sia locale, sia generale, accompagnata in 3 casi dalla comparsa di uno stato febbrile (37°,3 - 38°) durato le prime 24 ore circa dopo l' iniezione. In 4 casi infine si ebbero intense crisi epilettiche.

Le iniezioni del siero di questo infermo diedero quindi effetti analoghi a quelli che si osservano coll' iniezione di antisiero specifico fatte negli epilettici stessi. I fenomeni locali furono poi assai intensi in tutti i casi e durarono da 5 a 8 giorni. Questo siero ipertossico inoculato però per due volte e sempre nella dose di 10 cmc. allo stesso epilettico che ce lo

aveva fornito e mentre era ancora nello stato di grave recrudescenza del male, non ha dato luogo ad alcun fenomeno di reazione sia locale, sia generale, degno di qualche importanza. Lo stesso infermo però 4 mesi dopo, quando era da lungo tempo entrato nelle sue condizioni morbose abituali, ha reagito all'iniezione del proprio siero ipertossico a un dipresso con fenomeni eguali a quelli presentati dagli altri epilettici.

Questa ultima reazione positiva accompagnata da fenomeni di intossicamento e avvenuta in seguito all' iniezione del proprio siero di sangue ipertossico in una fase di remissione del male stesso, credo che sia fin d' ora la più eloquente dimostrazione di un profondo mutamento del metabolismo organico manifestatosi in questo individuo, in seguito al ritorno alle sue condizioni morbose abituali.

Risultati presso a poco eguali li ho ottenuti col siero di sangue del caso 11.° (Dim... V.), giovane di 27 anni, salassato pure durante un' improvvisa e breve fase di peggioramento, durata circa 24 ore, nella quale l' infermo ebbe 20 accessi a breve distanza l' uno dall' altro; mentre abitualmente e da anni gli accessi comparivano in lui isolati e piuttosto rari (1-2 al mese).

Il siero di questo infermo, che in condizioni abituali o aveva agito come sostanza innocua, o aveva dimostrato più di una volta proprietà terapeutiche per altri epilettici, ora nella stessa dose di 10 cmc. ha determinato in tutti gli epilettici iniettati una reazione tossica molto analoga a quella avuta col siero del caso precedente, sebbene un po' meno intensa, sia pei fenomeni locali, sia per quelli generali. La reazione locale si limitò in tutti i casi a una lieve tumefazione dolorosa e diffusa, durata circa 48 ore in ciascun soggetto; mentre in due soli, sopra sette, si notò un lieve rialzo di temperatura (37°,8-38°) accompagnato da un aumento delle crisi morbose.

Nel 12.° caso invece (Gualt. F.), un giovane epilettico di 20 anni, il quale pure di solito non ha che rari accessi (1-2 al mese), il salasso fu praticato durante un equivalente psichico, caratterizzato da uno stato di grave eccitamento e confusione mentale insolita, durati circa 4 giorni e seguiti da un lieve rialzo della temperatura (38°), avveratosi alla fine del secondo giorno.

Anche il siero di questo infermo inoculato a 7 epilettici diede luogo in 5 casi a fatti di reazione tossica; ma questa fu

piuttosto lieve in confronto a quanto si era osservato col siero dei casi 10° e 11°. La reazione infatti si limitò quasi solamente ad un lieve turgore locale, poco dolente e che scomparve in tutti gli epilettici dopo circa 35-40 ore, senza la comparsa di fenomeni generali di qualche entità.

Nel 13° caso (Scacch... A.) trattasi infine di un giovane epilettico d'anni 25 e di robusta costituzione, il quale trovasi nell' Istituto da circa tre anni e durante questo periodo ebbe in media un accesso notturno ogni 30-40 giorni. L'infermo è di carattere buono e non ha mai presentato equivalenti psichici; ma 2-3 volte la settimana è colpito da assenze brevi, accompagnate da un movimento gesticolatorio caratteristico.

Dal giorno della sua entrata fino al Giugno 1904 questo epilettico, per varie ragioni di studio, era stato salassato 9 volte e il suo siero, non avendo mai presentato dei caratteri di tossicità speciale, era stato più volte adoperato, e qualche volta con buoni risultati, in varî tentativi di sieroterapia su altri epilettici.

Solo di recente, in un salasso fatto nel Giugno 1904 il siero di quest' infermo presentò un insolito grado di tossicità, assumendo tutti i caratteri del siero ipertossico degli ultimi tre epilettici suddescritti. Il salasso era però questa volta fortuitamente coinciso con un periodo preaccessuale tutto speciale, giacchè 3 giorni dopo lo Scacch... A. fu colpito da una serie di 4 accessi assai intensi e avvenuti a breve distanza, che lo lasciarono in uno stato di ottundimento e confusione mentale grave per oltre 24 ore.

Quattro epilettici furono iniettati col siero suddetto e di questi, due presentarono fenomeni di reazione tossica locale mediocre e nessun fenomeno di reazione generale degno di nota; mentre gli altri due, che appartenevano al gruppo degli epilettici ipersensibili, presentarono dei gravissimi fenomeni sia di reazione locale, sia di reazione generale. In questi ultimi si ebbe infatti un' intensa reazione erisipelatosa diffusa a quasi tutta una natica (punto d' iniezione) durata per 3-4 giorni e seguita nelle prime 24 ore da uno stato febbrile, da inappetenza, confusione mentale, ecc. In uno di questi due infermi poi durante tutta la notte susseguita all' iniezione si ebbe inoltre uno stato di irrequietezza e di ansia tutta speciale e che in esso prima d' allora non era mai stata osservata.

Da questi nuovi reperti risulta quindi dimostrato che, contrariamente a quanto avevo potuto finora osservare, non solo esistono delle condizioni individuali speciali negli epilettici, per le quali le iniezioni del siero agiscono su di loro, ora quali sostanze innocue o terapeutiche, ora invece quali sostanze tossiche specifiche; ma esistono bensì delle altre condizioni particolari, durante le quali il siero di sangue di un epilettico acquista proprietà evidentemente ipertossiche, per le quali non può a meno di avere un' azione nociva in qualsiasi epilettico esso venga iniettato.

Questo siero ipertossico, da me per ora riscontrato esclusivamente nei casi di un grave peggioramento delle condizioni morbose abituali degli infermi, com' era appunto negli ultimi 4 casi, merita speciale considerazione per le sue proprietà tossiche caratteristiche, le quali, se dobbiamo stare al complesso del quadro sintomatologico d' intossicamento acuto osservato negli epilettici, risulterebbero, ripeto, molto analoghe a quelle che possiede l' antisiero specifico. Coll' uno e coll' altro siero noi abbiamo infatti dei fenomeni di reazione locale, consistenti in una tumefazione più o meno accentuata e dolorosa, e dei fenomeni di reazione generale, consistenti in un peggioramento delle condizioni generali e morbose dell' infermo, che possono essere accompagnati da un leggero stato febbrile. Anche i principî attivi di questi due sieri, se non eguali, saranno quindi almeno molto affini tra di loro. Questa intima affinità tra i principî attivi dell' antisiero e quelli del siero ipertossico degli epilettici risulta ancora evidente dall' azione di quest' ultimo sugli individui non epilettici. Come l' antisiero infatti negli individui non epilettici non dà luogo che a fenomeni di reazione tossica assai meno intensa che negli epilettici e per di più senza mai esser seguita dai sintomi specifici dell' epilessia; così anche il siero ipertossico degli epilettici inoculato in individui non epilettici diede bensì luogo ancora a fenomeni di reazione tossica con gonfiore locale, e in un caso di frenastenia anche con un lieve aumento della temperatura; ma senza però che mai si verificassero dei sintomi specifici dell' epilessia.

I principî epilettogeni da noi ottenuti devono perciò essere considerati come principî tossici per l' uomo in genere, ma dotati d' una vera specificità soltanto per l' individuo già affetto da epilessia, e questi si possono riscontrare tanto nell' antisiero

preparato immunizzando un animale contro il siero di epilettici, quanto nel siero di sangue degli epilettici stessi.

Siccome però ora i fenomeni d'intossicamento determinati dall'antisiero noi li dobbiamo considerare legati, come ho già dimostrato, quasi esclusivamente a un prodotto organico che corrisponde per la sua natura e carattere alla sostanza sensibilizzatrice (sostanza termostabile) del tossico epilettogeno naturale; così noi dovremo ammettere che anche i fenomeni d'intossicamento acuto dovuti al siero stesso degli epilettici sieno, anche nel caso speciale di un siero ipertossico, da considerarsi in rapporto particolarmente ad un eccesso di sostanza sensibilizzatrice naturale che si trova nel siero stesso. Questo siero è quindi dotato di una specificità assoluta solo per gli epilettici, perchè solo in essi trova un terreno adatto per esplicare le sue proprietà specifiche, vale a dire, per agire come epilettogeno; mentre invece negli individui non epilettici le medesime dosi di siero non possono affatto esplicare questa proprietà specifica.

La specificità di questo siero per l'epilettico si dovrà quindi ricercare nella presenza nell'epilettico soltanto di una sostanza attiva e specifica, di un'alessina o sostanza sensitiva che dir si voglia, la quale, unendosi alla sostanza sensibilizzatrice rispettiva, viene a costituire il vero tossico epilettogeno, come sostenni per l'antisiero. Tale sostanza sensitiva manca, o esiste in assai minore quantità, nell'individuo non epilettico, e perciò il siero in discorso non può su quest'ultimo agire come epilettogeno.

Una prima conferma di questa affermazione basata sull'analogia dei caratteri tossico-specifici dei due sieri in questione (naturale e artificiale) l'ho ottenuta poi in seguito ripetendo l'esperienza col siero ipertossico naturale dell'epilettico Ces... A. dopo d'averlo portato alla temperatura di 56°, non che a quella di 65.° Le proprietà tossiche di questo siero non vennero per nulla modificate dal calore, ma si mantennero sempre invariate, come già dimostrai anche per l'antisiero; il che prova come in realtà anche l'aumento del potere tossico del siero di un epilettico sia dovuto non già ad una sostanza termolabile del tossico epilettogeno, cioè, all'alessina; ma sia invece dovuto, nella massima parte almeno, alla sostanza sensibilizzatrice o termostabile di questo tossico specifico.

Stabilito ora che l' aumento del potere tossico specifico del siero di un epilettico è dovuto a un eccesso specialmente di uno solo dei due elementi che lo costituiscono, ne verrà ora di conseguenza che l' inoculazione del siero di sangue in questi casi eseguita nei diversi animali di laboratorio, come si è fatto finora per lo studio della tossicità del siero di sangue nell' epilessia e nelle altre forme mentali, non potrà esser certo considerata un metodo razionale; pel semplice fatto che, al di fuori dell'uomo e più precisamente al di fuori dell' epilettico, assai difficilmente la sostanza sensibilizzatrice potrà trovare la sua corrispondente citasi, e dall' unione delle quali soltanto verrebbe a costituirsi il tossico epilettogeno.

I risultati del tutto negativi già da me ottenuti in una lunga serie di esperienze fatte nel 1902 col Dr. Pini [7] sulla tossicità del sangue di 81 alienati, mediante appunto l' iniezione del siero in animali, rappresenterebbero ora la prova più diretta di questa mia deduzione. In quell' occasione fu studiato anche il sangue di 16 epilettici, e tra questi trovavasi pure l' infermo Ces... A. (v. tabella VI. N° 11 del su citato lavoro); ma nessuno di essi ci ha fornito un siero che risultasse di un grado di tossicità superiore a quello che possiede il siero umano in genere.

Non ostante però questi dati negativi, che in modo eloquente vengono ora a completare le attuali mie ricerche, ho voluto per maggior sicurezza ripetere l' esperienza iniettando in tre cavie e in tre conigli la dose rispettiva di 5, 10 e 15. cmc. dello stesso siero ipertossico del suddetto ultimo infermo, e che negli epilettici nella dose di 10 cmc. aveva dato luogo ai gravi fenomeni di intossicamento su descritti. Ebbene, i risultati di questa esperienza furono perfettamente eguali a quelli ottenuti tre anni or sono; giacchè le tre cavie e i tre conigli sopravvissero senza dar luogo ad alcun sintomo d' avvelenamento degno di qualche importanza.

Col siero ipertossico dell' infermo Dim... V. le esperienze furono ripetute, oltre che sul coniglio e sulla cavia, anche sul cane, sul gatto, sul topo bianco e sul pollo; ma sempre però coi medesimi risultati negativi. Tutti questi animali hanno infatti resistito alle iniezioni peritoneali del siero ipertossico, senza presentare alcun fenomeno di intossicamento speciale immediato, tollerando

impunemente delle dosi elevate fino a 10 cmc. e più per 1 Kg. del loro peso; dose questa che corrispose alla dose massima di siero umano normale tollerata da altri animali di controllo.

Nè il cane, nè il gatto, nè la cavia, nè il coniglio, nè il topo bianco, nè il pollo e molto probabilmente nessun' altra specie di animali al di fuori dell' uomo, possono quindi esser adibiti per lo studio della tossicità del sangue degli epilettici non reagendo essi in nessun modo ai principi tossici specifici epilettogeni dell' uomo. L' uomo soltanto finora sembra dotato d' una sensibilità specifica per questi tossici organici da lui stesso elaborati, nello stesso modo che l' uomo solo può reagire ai principî tossici dell' antisiero umano. In una prossima nota vedremo poi come gli animali reagiscano a un processo di immunizzazione contro questo siero ipertossico e come sia anche possibile ottenere una reazione biologica specifica per gli epilettici.

I fenomeni d'intossicamento specifico che si avverano nell'epilettico sottoposto ad iniezioni, sia di siero epilettogeno naturale, cioè, proveniente da epilettici, sia di siero di un animale vaccinato con siero umano in genere e più precisamente con siero di epilettici, sono quindi dovuti a principî attivi molto affini, che agiscono sempre con una determinata legge biologica. Siccome però sia pel siero epilettogeno naturale, sia per l'antisiero i fenomeni d'intossicamento specifico sono esclusivamente dovuti alla presenza in essi dell'elemento termostabile del vero tossico epilettogeno; così dal complesso dei fatti su esposti risulta dimostrato che l'altro elemento componente questo tossico specifico, cioè, l' elemento termolabile (alessina), si debba ritenere come un elemento che nell'epilettico si mantiene in uno stato di equilibrio stabile e legato intimamente agli elementi cellulari che costituiscono la base anatomica dell'epilessia stessa. La sostanza termostabile (sostanza sensibilizzatrice) di questo tossico specifico, sarebbe perciò la sola che si rende solubile nel plasma vivente e sarebbe per di più una sostanza suscettibile di oscillazioni anche notevoli sino al punto da poter dare al siero di sangue di un epilettico i caratteri di una evidente ipertossicità più sopra descritti.

Degli epilettici che hanno presentato un siero più nettamente ipertossico, cioè dei casi 10° 11° e 13°, ho infine voluto

approfittare per studiare i rapporti del tossico in questione colle diverse fasi della malattia e in modo particolare per stabilire se veramente questa ipertossicità, come tutto già mi faceva presupporre, corrispondesse all'aggravamento della malattia, o se invece a uno stato speciale abituale di un individuo. Ciò potei fare sperimentando il grado di tossicità del siero di questi ultimi infermi, ottenuto mediante altri salassi successivi ed eseguiti a varie distanze. L' infermo Ces... A. (caso 10°) durante il suddetto periodo di riacutizzazione della malattia fu perciò sottoposto successivamente ad altri tre salassi, alla distanza di circa 15-20 giorni l'uno dall'altro. Di questi il 1° fu praticato in un periodo interaccessuale di circa 40 ore; il 2° coincise con una fase preaccessuale e fu seguito mezz'ora dopo da un forte attacco; il 3° fu invece fatto subito dopo un forte attacco.

Il siero fu, come al solito, sperimentato su epilettici ipersensibili, e il risultato avuto è stato positivo solo per quello ottenuto col 1° salasso, avendo soltanto questo siero dato luogo a fenomeni di intossicamento molto analoghi a quelli ottenuti col siero ipertossico sopra descritto, sebbene un po' meno intensi. Il siero ottenuto dagli ultimi due salassi fu invece da tutti gli epilettici tollerato impunemente, senza dar luogo ad alcun fenomeno di reazione tossica nè locale, nè generale. Si tratta quindi in questo caso d'una graduale diminuzione del potere tossico del siero, avvenuta lentamente nel periodo di circa un mese; la qual cosa viene ad acquistare un valore non indifferente nella patogenesi dell'epilessia, perchè in questo frattempo si notò anche un notevole e progressivo miglioramento delle condizioni generali e morbose dell' infermo stesso. Gli accessi, che nel periodo di recrudescenza del male si ripetevano 1-2 al giorno, si fecero infatti man mano più rari, fino a discendere a 1-2 la settimana, e lo stato di grave confusione mentale, accompagnato anche da frequenti periodi di eccitamento psichico e da allucinazioni, andò pure man mano diminuendo fino a scomparire quasi del tutto; cosicchè all' epoca degli ultimi due salassi questo infermo da circa un mese si poteva considerare ritornato nelle sue condizioni abituali, identiche, cioè, a quelle in cui da anni si trovava prima della suddetta fase di recrudescenza della sua malattia.

Non meno importanti furono i risultati avuti dalle prove fatte col siero di sangue dell'infermo D... V. (caso 11°), salassato successivamente altre due volte, una 6 giorni dopo la grave crisi

sofferta e l' altra dopo 26 giorni. Interessa quì di far notare che il secondo salasso fu seguito dopo poche ore da una nuova crisi non meno grave della prima, durante la quale si ebbero, nel periodo di 5 ore, 12 intensi attacchi, che lasciarono l'infermo in uno stato di abbattimento intenso e di grave confusione per quasi una intera giornata. Il terzo salasso fu fatto in una fase interaccessuale abbastanza lunga e durante la quale l'infermo sembrava ritornato nel suo stato abituale, sia rispetto alle sue condizioni generali, sia rispetto alle sue condizioni morbose; mentre durante il periodo trascorso tra le due gravi crisi si era sempre presentato abbattuto, senza appetito e accusava un senso di malessere insolito, caratterizzato specialmente da confusione mentale e da pesantezza al capo.

Orbene, il siero del secondo salasso si presentò dotato di proprietà ipertossiche in tutti 7 gli epilettici nei quali fu iniettato, dando luogo a fenomeni di reazione a un di presso eguali a quelli più sopra descritti per le iniezioni di siero del primo salasso. Il siero invece avuto dal terzo salasso si è dimostrato ipotossico in tutti gli epilettici, come del resto si era sempre mantenuto prima che l'infermo fosse stato colpito dalle due gravi crisi sopradette, manifestatesi sotto forma di una serie di accessi insoliti, ripetutesi due volte nel periodo di 6 giorni.

Anche dai risultati avuti col siero di questo secondo epilettico appare quindi evidente una coincidenza esatta tra una fase di recrudescenza della malattia e uno stato di ipertossicità speciale del sangue. L'ipertossicità riscontrata nel siero del secondo salasso fatto in un periodo preaccessuale dimostrerebbe chiaramente, in questo caso, che il tossico in discorso deve essere considerato come causa delle crisi e non già come effetto delle medesime.

In quanto all' infermo Scacch... A. (caso 13°) faccio notare anzitutto che dopo la grave crisi attraversata nel Luglio 1904, egli ritornò subito nelle sue abituali condizioni e la malattia seguì sempre il suo regolare decorso, presentando, come al solito, un accesso ogni 30-40 giorni e 2-3 assenze per settimana.

Questo infermo fu salassato in seguito altre due volte, una nel Settembre e l' altra nel Novembre successivo. Il siero avuto in questi salassi fu sempre trovato privo di proprietà tossiche speciali, come lo era sempre stato prima della grave crisi sopradescritta; per cui noi possiamo, anche in questo caso, senza altro ammettere che lo stato di ipertossicità riscontrato nel siero

avuto dal decimo salasso in lui praticato nel Luglio si deve realmente mettere in rapporto colla grave crisi morbosa scoppiata 3 giorni dopo.

Richiamo quì l'attenzione in modo particolare sulla distanza di tre giorni tra la constatazione dell'ipertossicità del sangue e lo scoppio dei gravi fenomeni morbosi; il che ci dimostra ancora una volta che i principî tossici del sangue non possono essere considerati che come causa delle manifestazioni morbose della malattia, come già ho detto pel caso 11° (Dim... V.).

Sull' epilettico Scacch... A. ho voluto, infine, nel mese di Novembre 1904, quando, ripeto, la malattia aveva già da tempo ripreso il suo decorso regolare, provare l' effetto del proprio siero ipertossico da lui fornito cinque mesi prima. L'infermo all' iniezione di 10 cmc. del proprio siero reagì con fenomeni di reazione tossica grave sia locale, sia generale, molto analoghi a quelli presentati dagli altri due epilettici ipersensibili sopra descritti.

Questo fatto conferma pienamente quanto osservammo più sopra per l' infermo G. A. (Caso 12°), che iniettato col proprio siero ipertossico durante lo stato di recrudescenza della sua malattia, non aveva presentato alcuna reazione degna di nota; mentre 4 mesi dopo, quando, cioè, era ritornato nelle sue condizioni abituali, reagì all' iniezione dello stesso proprio siero ipertossico con gravi fenomeni di intossicamento. Ciò dimostra chiaramente che in questi infermi col ritorno alle loro condizioni morbose abituali, avviene in realtà anche un mutamento così profondo del loro metabolismo, da reagire al proprio siero come se si trattasse di un siero eterogeneo dotato del più elevato grado di tossicità.

Riassumendo dunque, dopo i fatti esposti in questo capitolo, noi vediamo che mentre il siero di sangue di un epilettico in condizioni ordinarie non presenta nessun grado di tossicità speciale, di modo che può essere tollerato dagli altri epilettici anche a dosi elevate senza dar luogo a fenomeni di intossicamento immediato; invece nei casi gravi e più propriamente nei casi di riacutizzazione della malattia (*status epilepticus*, ecc.), il siero di qualunque epilettico assume assai spesso un grado di tossicità così elevato, da agire, in qualsiasi epilettico esso venga iniettato, come un tossico potentissimo, analogamente all' antisiero, se questo è preparato specialmente immunizzando un animale col siero degli epilettici stessi.

Fenomeni di intossicamento specifico si ottengono anche in individui non epilettici, adoperando dosi di siero eguali a quelle iniettate negli epilettici; colla diversità che in quelli finora non è mai stata osservata la comparsa delle crisi epilettiche. Ciò non esclude, come già dissi, che aumentando la dose di siero si possano ottenere fenomeni epilettiformi anche in individuo non epilettico.

È ora troppo evidente l'importanza che hanno questi nuovi risultati per la genesi autotossica dell' epilessia genuina, perchè io insista più oltre su di essa.

Ricorderò quì invece le ricerche sperimentali di Fano e Zanda [8], eseguite col sangue di animali stiroidati, le quali hanno molti punti di analogia colle nostre e ci possono essere per di più di guida nell'interpretazione di alcune incognite che riguardano sempre la patogenesi dell'epilessia stessa.

Questi autori, dopo ripetuti tentativi fatti iniettando a cani sani sangue defibrinato tolto da altri in istato di tetania strumipriva, riuscirono, in un caso refrattario alla stireodectomia, a determinare fenomeni d' intossicamento specifico, coll' iniezione di 150-350 cmc. del suddetto sangue defibrinato. — Risultati presso a poco analoghi ottenne Rogowitch [9] estirpando prima all' animale una tiroide.

Richiamo l'attenzione sopra tutto sulle dosi elevate di siero a cui dovettero ricorrere gli autori per ottenere negli animali fenomeni di intossicamento specifico in questi casi; mentre col siero di epilettico, come vedemmo, bastano dosi minime per ottenere dei fenomeni gravissimi.

Questo contrasto, non solo, è a mio parere una evidente dimostrazione del maggior grado di tossicità del siero degli epilettici di fronte a quello degli animali stiroidati, ma fin d'ora ci fa supporre che la sede di elaborazione del tossico sia nei due casi diversa ed opposta, come diverse nei due casi devono essere le proporzioni tra il tossico specifico che circola nel plasma vivente, quale parte attiva sui centri nervosi, e il tossico che viene a trovarsi nel siero di sangue ottenuto mediante il salasso.

Se nell' animale stiroidato, infatti, tutto ci fa credere che assai probabilmente il tossico libero che circola nel plasma vivente si trovi in eguali proporzioni anche nel siero di sangue ottenuto col salasso, ciò non è possibile ad ammettersi per gli epilettici; giacchè allora non si saprebbe spiegare come questi

individui possano sopravvivere con dosi così elevate di un tossico così potente, come quello che si riscontra nel siero. Bisogna perciò di necessità ammettere che le proporzioni fra tossico libero nel plasma vivente e quello nel siero sieno assai diverse, ammettere, cioè, che nell' epilettico il tossico specifico circoli in minima parte allo stato libero, e che la massima parte di esso circoli a uno stato latente; molto più che il tossico fu riscontrato nel siero 2-3 giorni anche prima dello scoppio delle gravi crisi morbose.

Due sono le ipotesi che si potrebbero fare per dare una spiegazione a questo stato di inattività e di latenza del tossico epilettogeno, cioè: o nell' organismo dell' infermo si è formato contemporaneamente al tossico un anticorpo specifico che paralizza l' azione del primo; oppure trattasi quì di un tossico intimamente legato alla struttura degli elementi cellulari del sangue, dai quali si mette allo stato libero in seguito al processo fagolitico dei medesimi, in seguito al salasso. Quale delle due ipotesi sia la più attendibile solo da ulteriori ricerche potrà risultare e per ora basterà di avere una volta ancora dimostrato lo stretto rapporto tra il tossico epilettogeno e la crasi sanguigna; il che viene a spiegare come tanto facilmente nell'epilettico tutte quelle cause che possono influire perturbando il circolo o la costituzione del sangue, sieno seguite anche da un peggioramento della malattia (avvelenamento alcoolico, disordini dietetici, emozioni, ecc.) e come nella donna quasi costantemente le crisi morbose presentino uno stato di esacerbazione durante il periodo mestruale.

Gli stessi risultati negativi delle mie ricerche col Dr. Pastrowich [10], fatte allo scopo di riprodurre l' epilessia sperimentale in cani nei quali, contemporaneamente a una lesione parziale della zona corticale motrice, si erano determinati varî processi di autointossicazione ledendo uno o più organi a secrezione interna (tiroidi, paratiroidi, capsule surrenali, ecc.), troverebbero ora la loro spiegazione in questo intimo rapporto tra il tossico epilettogeno e la costituzione del sangue.

Insisto qui in modo speciale sui risultati negativi avuti nei suddetti cani operati; molto più che le esperienze di Hitzig e più ancora quelle del Luciani ci dimostrano come sia facile in questi animali, in seguito anche solo alla lesione parziale dei centri motori, osservare la comparsa dei fenomeni epilettici.

Per quanto in modo costante sia apparso ipertossico il siero di sangue degli ultimi 4 epilettici durante le condizioni di grave peggioramento della malattia, però non possiamo affatto ammettere un diretto rapporto tra il grado di tossicità del siero di sangue e la gravità della malattia stessa. I risultati avuti specialmente col siero di due altri epilettici salassati pure in condizioni assai gravi ci autorizzano infatti a dire che anche in questi periodi di riacutizzazione del male il grado di tossicità del siero può variare notevolmente da individuo a individuo; al punto che qualche volta il siero può perfino risultare ipotossico, incapace cioè di dare dei fenomeni di intossicamento immediato.

Un epilettico di 40 anni assai deperito e, da una settimana circa, entrato gradatamente in un grave stato di confusione mentale insolita, accompagnata da un notevole aumento del numero degli accessi che si susseguirono 2-4 al giorno, mentre prima non avevano mai oltrepassato il numero di 3-4 al mese, ci ha fornito infatti un siero assai poco ipertossico e capace solo nella dose di 10 cc. di determinare nei soggetti iniettati una lievissima reazione locale.

Una bambina di 14 anni epilettica dall'infanzia e salassata durante un grave peggioramento della malattia, con 10-15 accessi al giorno (però di breve durata), che durava da 2 mesi circa ci diede un siero affatto ipotossico, incapace, cioè, di determinare dei fenomeni di intossicamento immediato. Più avanti, nel capitolo che riguarda le variazioni del potere antitossico naturale del siero degli epilettici, vedremo però come quest'ultima proprietà facesse invece del tutto difetto nel siero di questa inferma.

Lo stato di ipertossicità del siero di un epilettico, per quanto costituisca un fenomeno transitorio, almeno pei casi in cui l'esito non sia letale, può ad ogni modo durare a lungo e immutato per più giorni di seguito, come abbiamo visto nei nostri epilettici, specialmente nei casi 10° e 11°, quando anche non esistano ancora manifestazioni morbose evidenti (accessi convulsivi, equivalenti psichici).

Ciò credo che meriti speciale considerazione nell'interpretare il meccanismo del carattere accessuale della malattia, il quale, dopo ciò che si è detto, anche pei casi più gravi e accompagnati dal massimo grado di tossicità del sangue, non può essere spiegato che come una scarica dinamica dei centri nervosi.

Non diversamente possono essere interpretate le crisi anche accessuali che si hanno nel decorso ordinario della malattia, quando il siero di sangue si mantiene ipotossico, quando, cioè, non presenta la proprietà di determinare dei fenomeni di reazione acuta immediata. Basta il non aver mai riscontrato nelle nostre molteplici osservazioni in questi casi alcuna apprezzabile modificazione nel potere tossico del siero in rapporto colle diverse fasi della malattia stessa (accessuali e interaccessuali), per respingere l' idea che la crisi possa corrispondere a un accumulo di tossici. Quando anche però non si volesse negare in modo assoluto la possibilità di eventuali oscillazioni nel potere tossico, noi non potremo tuttavia che ammettere delle oscillazioni di grado minimo, e neppure in rapporto coll'intensità della crisi; perchè, ripeto, queste ci sfuggirono sempre, anche ricorrendo al metodo sensibilissimo delle iniezioni fatte direttamente nell' uomo.

Ogni crisi accessuale quindi, la quale dopo tutto è sempre a un dipresso della stessa intensità, sia quando il sangue è ipertossico, sia quando è ipotossico, non può essere che l' espressione d'una scarica dinamica dei centri nervosi.

Oltre ai sintomi esterni che quì sopra cercai di mettere in rilievo, nell' organismo umano, in seguito alle iniezioni di siero ipertossico di epilettico, avvengono altri fatti non meno interessanti e che possono passare inosservati, svolgendosi essi in un campo d' azione che si sottrae completamente alla nostra osservazione diretta. Intendo parlare delle modificazioni che avvengono nei liquidi organici e principalmente nel sangue, sulle quali Gerhartz [12] nel suo recente lavoro ha già richiamato l' attenzione, avendo egli constatato che anche iniettando a un epilettico il proprio siero, contemporaneamente a un miglioramento delle condizioni morbose, si ha un rapido e notevole aumento di leucociti polinucleari e una trasformazione morfologica a spese dei piccoli e grossi leucociti mononucleari ed eosinofili, come si ha colle iniezioni di sieri eterogenei.

Ma di questa reazione morfologica leucocitaria e di altre reazioni bio-chimiche mi riserbo di trattare in una nota apposita, nella quale esporrò i risultati delle mie ricerche e cercherò anche di far rilevare il rapporto e l'analogia che esiste fra questi fenomeni esterni ed interni e quelli che si osservano nell' uomo stesso in seguito alle iniezioni di sieri eterogenei curativi in genere, spe-

cialmente quando questi dànno luogo a quel complesso di disturbi, che oggi appunto si cerca di raggruppare in un unico quadro morboso, sotto il nome di Malattia da siero.

Ecco pertanto le conclusioni che mi credo autorizzato a trarre dal complesso dei fatti qui esposti sulle proprietà tossiche del siero degli epilettici:

1. Il siero di sangue degli epilettici durante il decorso regolare della loro malattia, sia nelle fasi accessuali, sia nelle fasi interaccessuali, iniettato una volta sola nella dose di 10 cmc. in altri epilettici, di regola è ben tollerato, non dando esso luogo ad alcun fenomeno tossico acuto immediato.

2. Nei casi gravi, e più propriamente nei periodi di riacutizzazione (*status epilepticus*, ecc.), che non di raro insorgono senza una causa determinata a perturbare il decorso regolare della malattia, il siero di sangue di un epilettico assai spesso diventa notevolmente ipertossico, acquistando proprietà tossiche caratteristiche e molto analoghe a quelle che possiede l'antisiero umano, specialmente se questo fu preparato immunizzando un animale col siero degli epilettici.

Il siero ipertossico di un epilettico in qualsiasi epilettico esso venga iniettato, anche a piccole dosi, può esser capace di determinare dei fenomeni immediati di intossicamento acuto con reazione locale e generale. La reazione locale è caratterizzata da gonfiore, rossore e dolore più o meno intenso, e la reazione generale è caratterizzata da pesantezza al capo, confusione mentale, ecc., e spesso da uno stato febbrile e peggioramento delle manifestazioni epilettiche.

3. Il grado di tossicità del sangue di un epilettico non è però in diretto rapporto colla gravità delle manifestazioni morbose.

4. Non tutti gli epilettici reagiscono col medesimo grado di intensità all'azione del suddetto siero ipertossico, ma presentano delle notevoli diversità individuali. In genere gli epilettici che tollerano dosi massime di questo siero ipertossico sono anche quelli meno sensibili alle iniezioni di antisiero specifico e viceversa.

5. Se a un epilettico si inietta una dose determinata del proprio siero ipertossico (10 cmc.), durante la stessa fase di riacutizzazione della malattia, non si ha nessun fenomeno di intossicamento

acuto immediato; se invece a questo epilettico si inietta il proprio siero ipertossico parecchi giorni dopo la scomparsa dei fenomeni di riacutizzazione della malattia, quando, cioè, l' infermo è rientrato nelle sue abituali condizioni, si hanno fenomeni di intossicamento acuto immediato, eguali a quelli che si hanno normalmente negli altri epilettici.

6. L' ipertossicità del siero di un epilettico può precedere anche di qualche giorno lo scoppio della fase di riacutizzazione della malattia e perciò deve essere considerata in rapporto di causa colla riacutizzazione stessa.

7. Nell' uomo non epilettico l' iniezione di questo siero ipertossico può dar luogo pure a una reazione tossica acuta immediata con fenomeni locali e generali, ma di solito meno intensi e senza alcuno dei fenomeni morbosi specifici dell' epilessia.

8. Dagli animali di specie diversa (cane, gatto, coniglio, cavia, topo bianco e pollo) questo siero ipertossico iniettato nel peritoneo, anche in dosi molto elevate, è tollerato come il siero umano in genere, non presentando essi alcun fenomeno di reazione tossica immediata speciale; per cui i principî tossici epilettogeni contenuti nel siero di sangue degli epilettici devono essere considerati specifici per l' uomo.

9. L' ipertossicità del siero degli epilettici è dovuta alla presenza nel sangue di un eccesso specialmente di uno dei due elementi che compongono il tossico epilettogeno, e precisamente della sostanza sensibilizzatrice o termostabile.

III. RICERCHE DI CONFRONTO ESEGUITE CON SIERO DI SANGUE DI INDIVIDUI AFFETTI DA DIVERSE FORME MENTALI.

Dopo i risultati delle sopra esposte mie ricerche sulle proprietà tossiche specifiche del siero di sangue degli epilettici, ho creduto opportuno compiere anche qualche prova di confronto col siero di sangue di individui affetti da altre malattie mentali, onde vedere se il fenomeno della ipertossicità e specificità su descritto si ripetesse anche in qualche altro processo morboso, il di cui quadro sintomatico a carico del sistema nervoso centrale non sia meno grave di quello che si ha nella epilessia.

I tentativi di siero-terapia di Mairet e Vires [13] per la mania, quelli del D'Abundo [14] per la paralisi progressiva, i miei [15] e quelli dell' Antonini [16] per la pellagra, già avevano

dimostrato che il siero di sangue in queste forme mentali se è iniettato nell' uomo non presenta alcun fenomeno d' intossicamento speciale. Queste ricerche però furono piuttosto scarse e limitate all' iniezione del siero di sangue di un infermo a un altro affetto dalla stessa forma mentale. Da qui la necessità di ripetere queste ricerche su più ampia scala; diffondendole alle diverse forme mentali, prima di trarre in proposito una conclusione definitiva.

Anzitutto sperimentai il siero di sangue della psicosi maniaco-depressiva. Individui in istato di eccitamento maniaco, come altri in istato di grave depressione (un caso di lipemania ansiosa e un caso di lipemania allucinatoria) furono salassati e il loro siero sanguigno fu iniettato a diversi individui, sia affetti dalla stessa forma mentale, sia da altre forme (epilettici, frenastenici, dementi, ecc.), sia infine a individui normali.

La dose di 10 cmc. di siero di questi infermi non ha mai dato luogo in alcun caso a fenomeni, anche minimi, di reazione nè locale, nè generale. L' iniezione fu da tutti i soggetti tollerata come si trattasse di sostanza perfettamente innocua.

L' esperienza fu in seguito ripetuta col siero di sangue di pellagrosi, dei quali uno era stato salassato nel periodo dei sintomi clinici più acuti (tifo pellagroso) e con quello di tre catatonici tipici; ma sempre col medesimo risultato negativo.

Gli stessi risultati negativi si ebbero col siero di sangue di un giovane affetto da delirio acuto e morto pochi giorni dopo il salasso e senza che mai si constatasse la presenza di germi in circolo; come pure risultati negativi si ebbero col siero di una isterica salassata 10 giorni dopo che era in preda a un gravissimo stato di eccitamento, accompagnato da frequenti attacchi epilettiformi (4-6 al giorno) e da un rialzo di temperatura che verso sera raggiungeva 38°-38°,5.

Egualmente negativi furono i risultati avuti col siero di sangue di un caso di epilessia senile, salassato durante un grave stato epilettico, che lo condusse a morte due giorni dopo il salasso stesso. L'infermo presentò, durante questo improvviso peggioramento, oltre 150 accessi convulsivi localizzati specialmente a un lato del corpo e all'autopsia si riscontrarono focolai multipli di rammollimento cerebrale da arterio-sclerosi.

Solamente in un caso di delirio acuto uremico (confermato al tavolo anatomico), salassato 27 ore prima della morte, si

ebbe un siero di sangue che iniettato in 4 individui (2 epilettici, 1 lipemaniaco e 1 maniaco) diede luogo nei primi tre a una lievissima reazione locale, consistente in un senso di prurito e di indolenzimento al punto d' iniezione, durato le prime 24 ore circa. Mancavano però il rossore e il turgore tipico locale che si ha col siero ipertossico degli epilettici. Gli infermi iniettati, inoltre, non presentarono alcun sintomo di reazione generale; la temperatura si mantenne normale e del tutto immutate rimasero le loro condizioni morbose.

Dopo questi risultati negativi ottenuti col siero di individui affetti dalle più svariate forme mentali, e salassati nelle condizioni più gravi della malattia stessa, anche nel periodo preagonico, potremo dunque concludere che l' ipertossicità così accentuata del siero è un fenomeno che si osserva, con molta probabilità, esclusivamente nell' epilessia genuina.

IV. PROPRIETÀ ANTITOSSICHE DEL SIERO DEGLI EPILETTICI.

Studiati i caratteri più importanti del tossico epilettogeno, il quale nel decorso ordinario della malattia è risultato anzitutto dotato d' un notevole grado di stabilità, ho voluto intraprendere una nuova serie di ricerche per studiare i caratteri di quei principî antitossici da me messi in evidenza nel siero di sangue degli epilettici stessi, e che sono capaci di neutralizzare l'azione tossica epilettogena dell' antisiero specifico; azione che io già ho voluto mettere in rapporto colle proprietà terapeutiche specifiche di questo siero da me pure dimostrate [3] e in seguito confermate dal Guidi [7] dal Wende [5], dal Mazzei [8], dal Tiengo [6], e dal Gerhartz [12] e recentemente dal De Buck direttore del manicomio di Froidmont come risulta per quest' ultimo da informazioni personali.

In primo luogo ho creduto di indagare, per quanto mi fosse possibile, se invece tali principî antitossici fossero suscettibili di più apprezzabili variazioni da epilettico a epilettico e se eventualmente potessero presentare delle oscillazioni nello stesso individuo in rapporto alle diverse fasi della sua malattia (accessuali e interaccessuali), anche durante il suo decorso ordinario. Per questo ho proceduto in alcuni determinati epilettici a ripetute iniezioni di una dose minima costante di antisiero, mescolandolo alternativamente con una quantità fissa di siero di sangue proveniente ora da uno, ora da un altro epilettico, tenendo esattamente

conto dell' epoca in cui il soggetto sierifero era stato salassato e delle diverse fasi della sua malattia.

Da questa serie di esperienze è anzitutto risultato che i principî antitossici possono, contrariamente a quanto si è osservato pei principî tossici, notevolmente variare da epilettico a epilettico anche nelle loro condizioni ordinarie. Mentre il siero di alcuni epilettici, infatti, ha potuto presentare un grado antitossico assai notevole, in modo che 10 cmc. del loro siero ha potuto neutralizzare l' azione tossica di $^1/_2$ cmc. di antisiero, inoculando tale miscela in epilettici molto sensibili; il siero di altri invece si è presentato affatto privo di questa proprietà antitossica, di modo che 10 cmc. del loro siero mescolato con $^1/_2$ cmc. di antisiero ha sempre determinato negli stessi soggetti di prova gravi fenomeni di reazione locale e generale, come se l'iniezione fosse fatta puramente di antisiero.

Di 27 campioni di siero di epilettici diversi, dei quali cercai di determinare così il grado antitossico, solamente 6 però furono riscontrati privi di ogni principio tossico. Di questi, due provenivano da individui non molto gravi, aventi 2-3 accessi al mese e senza equivalenti psichici, e il terzo proveniva da un epilettico pure non molto grave e che presentava delle semplici vertigini (1-3 al giorno). Il quarto campione invece proveniva da una ragazza di 14 anni, che da due mesi circa era in uno stato molto grave e aveva da 10 a 15 accessi al giorno. Così pure il quinto e il sesto provenivano da due epilettici in istato gravissimo, durato in uno più di un mese e nell' altro 6-7 giorni circa.

Su questi due ultimi infermi (Ces... A. e Dim... V.) ebbi già a richiamare l' attenzione in modo particolare nel capitolo precedente sulle proprietà ipertossiche del loro siero. Le proprietà antitossiche del siero di questi infermi, date le loro condizioni speciali, furono però provate per 4 volte di seguito alla distanza di 20-25 giorni l' una dall' altra, profittando precisamente degli stessi campioni di siero che mi servirono anche per la determinazione del potere tossico, in rapporto alle fasi di recrudescenza della loro malattia.

Inutile dire che il potere antitossico dei due primi campioni del siero di questi infermi, quando, cioè, questo, come vedemmo nel capitolo II, presentava un grado di ipertossicità assai notevole, è risultato perfettamente negativo. A questa

epoca il siero degli ammalati in discorso aveva, come dissi già, proprietà tossiche specifiche analoghe a quelle dell' antisiero; per cui la miscela dei due sieri (siero naturale e antisiero), anche in proporzioni minime, non poteva che dar luogo a fenomeni di intossicamento gravissimo. Per tale ragione rinunciai in questo caso a sperimentare il potere antitossico colle solite proporzioni, accontentandomi dei risultati negativi ottenuti con 5 cmc. di siero mescolato a 5 goccie di antisiero. Anche in tali proporzioni però la miscela suddetta diede sempre fenomeni di intensa reazione tossica.

Ancor più degna di interesse è poi riuscita la prova dei due ultimi campioni di siero di questi infermi, di quel siero, cioè, che, come dissi nel capitolo precedente, fu estratto mediante salassi praticati nel periodo in cui la malattia, sorpassata la crisi di recrudescenza, stava per rientrare nel suo decorso abituale, e mentre contemporaneamente il sangue ritornava pure al suo stato ipotossico normale.

Non ostante questo ritorno quasi completo alle condizioni abituali della malattia e non ostante la scomparsa di quello stato di ipertossicità su descritta del sangue, il siero di questi infermi apparve ancora privo di qualsiasi proprietà antitossica, almeno col nostro metodo di ricerca. La miscela, infatti, di siero e antisiero nelle solite proporzioni, diede sempre luogo a una reazione tossica grave; mentre il siero dell'infermo iniettato da solo, ripeto, aveva già perduto ogni proprietà tossica speciale.

Le proprietà antitossiche, che in questi casi diminuiscono molto probabilmente coll' aumentare della tossicità del sangue, sono però state anche le ultime a ritornare nel loro stato abituale. Ciò dimostra fin d' ora che negli epilettici non esiste un intimo rapporto tra l' aumento dei principî tossici e la diminuzione o scomparsa dei principî antitossici; potendo questi ultimi far difetto anche quando i primi non si riscontrano in eccesso.

Questo fatto ebbe poi la sua riconferma anche nei risultati avuti col siero di 4 altri epilettici salassati a decorso quasi regolare della malattia, ma che, come dissi più sopra, erano tutti rappresentati da forme piuttosto gravi. Anche in questi casi, infatti, il siero apparve dotato di ben poco potere antitossico, essendo esso incapace di neutralizzare anche minime dosi di antisiero; mentre il medesimo siero iniettato isolatamente, cioè senza antisiero, in altri individui non aveva mai dimostrato alcun carattere ipertossico speciale.

Se poi in tutti questi casi si tratti di una vera e reale diminuzione o scomparsa dei principî antitossici, o se invece si tratti di un fenomeno apparente dovuto alla presenza di un eccesso di principî tossici o di altri fermenti secondarî che neutralizzano e mascherano l' azione dei primi, non è facile stabilirlo. Io mi limito perciò anche qui all' esposizione dei fatti osservati, i quali meritano sempre la nostra attenzione, qualunque sia l' interpretazione che ad essi si voglia dare.

Non privo d' importanza per la patogenesi dell' epilessia sarebbe il poter precisare i rapporti che esistono tra le proprietà tossiche e quelle antitossiche nelle diverse fasi della malattia; ma data la difficoltà non lieve che presenta lo studio di una tale questione, mi limiterò all' affermazione del fatto capitale emerso da queste ultime esperienze, che, cioè, contrariamente a quanto era apparso dalle mie prime osservazioni in proposito, il potere antitossico del siero di sangue può variare, almeno apparentemente, da epilettico a epilettico, e che di solito gli infermi più gravi sono quelli che hanno un siero meno dotato di proprietà antitossiche.

Se debbo anzi esporre la mia impressione riportata dal risultato di queste ultime prove fatte con siero ipotossico, ma privo di potere antitossico, dirò che l'iniezione della miscela dei due sieri (antisiero e siero naturale) in questi ultimi casi, studiati più di una volta, mi è sembrato che avesse un' azione più tossica sugli epilettici, di quella che di solito aveva presentato l' antisiero stesso inoculato isolatamente; mentre, ripeto, il siero degli epilettici in discorso per se stesso non aveva mai presentato alcun segno di ipertossicità se inoculato isolatamente. Questa mia impressione venne maggiormente convalidata ripetendo l'iniezione della miscela in alcuni epilettici che presentavano come caratteristica individuale la massima resistenza alle iniezioni di antisiero e che io già designai nel I. capitolo come epilettici poco sensibili. Anche in questi epilettici infatti l' iniezione della miscela dei sieri suddetti ha sempre dato luogo a fenomeni di reazione, specialmente locale, abbastanza notevole; mentre questi individui avevano sempre potuto tollerare impunemente dosi anche superiori di 1-2 cmc. di antisiero iniettato isolatamente.

Per quanto trattisi qui di un fatto inesplicabile, merita però certo la nostra considerazione, molto più che, come apparirà più

avanti, noi lo vedremo ripetersi quando esporrò gli effetti delle iniezioni continuate di antisiero negli epilettici.

La massima parte dei campioni di siero da me esaminati presentarono però un grado medio di potere antitossico, a un di presso uguale a quello da me già riscontrato nelle prime mie ricerche su questo argomento, capace, cioè, nella quantità di 10 cmc., di neutralizzare l' azione tossica di circa $^1/_4$ di cmc. di antisiero specifico.

Ho cercato di vedere anche se esistessero dei rapporti tra il grado del potere antitossico del siero di un epilettico e le diverse fasi accessuali della sua malattia, sperimentando con siero di sangue ottenuto mediante salassi fatti ad un infermo prima e dopo una crisi. Il risultato di queste esperienze fu però sempre negativo; di modo che fin d' ora credo si possa negare che esistano anche delle oscillazioni apprezzabili nel potere antitossico del siero in rapporto colle diverse fasi accessuali della epilessia. Data però l' importanza dell' argomento e l' esiguità del numero delle ricerche, prima di pronunciarmi in modo assoluto in proposito, mi è d' uopo attendere il risultato di ulteriori ricerche.

Le conclusioni che pertanto mi credo autorizzato a trarre da questa serie di osservazioni, perchè basate su un complesso di fatti ben assodati, sono:

1. I principî antitossici possono variare notevolmente da epilettico a epilettico; di modo che, mentre in alcuni raggiungono il massimo grado, in altri invece arrivano perfino a scomparire del tutto.

2. Il minimo di potere antitossico del siero di epilettici fu riscontrato prevalentemente nelle forme più gravi di epilessia e più propriamente nelle fasi di peggioramento della malattia stessa.

Sull'importanza di queste conclusioni, sia dal punto di vista scientifico, sia dal punto di vista pratico per l' uso del siero degli epilettici quale sostanza curativa, mi riserbo di ritornare in altra occasione, quando un maggior numero di osservazioni mi potrà permettere di entrare un po' più nei particolari di questo intricato argomento.

V. EFFETTI DELLE RIPETUTE INIEZIONI DI ANTISIERO NEGLI EPILETTICI.

Nell' intento di vedere se era possibile determinare artificialmente un aumento della resistenza individuale di un epilettico

contro il tossico epilettogeno, ricorsi al nuovo tentativo di iniettare ripetutamente in un epilettico dell' antisiero specifico preparato attraverso il coniglio e che, come dissi più volte, risulta dotato prevalentemente delle stesse proprietà attive che avrebbe la sostanza sensibilizzatrice del suddetto tossico epilettogeno elaborato dall' organismo dell' epilettico stesso.

A questo scopo furono scelti sei epilettici, dei quali alcuni tra i più sensibili, altri tra i meno sensibili all' antisiero, e li sottoposi alle iniezioni ripetute e progressive di antisiero stesso, incominciando dalla dose minima di $^1/_2$ cmc.

In due casi, arrivato alla quarta iniezione della dose minima, dovetti sospendere il trattamento per la comparsa di gravi fenomeni di reazione sia locale, che generale (perdita di peso, peggioramento delle manifestazioni morbose, pesantezza al capo, ecc.). Negli altri quattro infermi, invece, meno sensibili a questo antisiero, arrivai a praticare 9 iniezioni, fatte alla distanza di 8-10 giorni, raggiungendo gradatamente la dose di 5 cmc., senza la comparsa di gravi fenomeni d' intossicamento. Solo alle ultime iniezioni si notò un lieve peggioramento delle condizioni generali degli infermi, in seguito a che sospesi il trattamento. Dopo di che noi possiamo senz' altro concludere che le iniezioni di antisiero, lungi dal determinare nell' epilettico un aumento della resistenza all' azione del tossico epilettogeno, producono invece, se continuate, un notevole peggioramento nelle condizioni generali e nello stato morboso.

Questi peggioramenti che possono essere determinati dalle iniezioni di antisiero, non costituiscono a ogni modo un fatto permanente, ma transitorio; giacchè tutti i miei infermi, col cessare delle iniezioni, ritornarono ben presto nelle condizioni di prima.

Riconosciuta così l' azione dannosa dell' antisiero sugli epilettici, anche se usato nel modo suddetto, ho voluto in queste mie ricerche spingermi ancor più oltre e studiare le proprietà che l' antisiero aveva conferito al siero di sangue degli individui stessi che erano stati sottoposti a tale tentativo di immunizzazione.

Per questo i suddetti sei epilettici, quattro o cinque giorni dopo sospese le iniezioni di antisiero, furono salassati e del loro siero di sangue si sperimentò, col solito metodo delle iniezioni in altri epilettici, tanto il potere tossico, quanto il potere antitossico; tenendo in ciò, come termine di confronto, il siero di sangue dei singoli infermi ottenuto prima che questi venissero sottoposti alle iniezioni di antisiero.

Riguardo alle proprietà tossiche ben poco di nuovo è stato possibile rilevare da questi esami di confronto; giacchè il siero dei sei epilettici in questione, sia quello ottenuto prima, sia quello ottenuto dopo il trattamento suddetto, iniettato in altri epilettici, fu quasi sempre tollerato benissimo, come avviene di solito, e senza dar luogo a fenomeni immediati di reazione nè locale, nè generale. In un solo caso il siero ottenuto dopo le iniezioni di antisiero ha dato luogo ad una lieve irritazione locale, in due epilettici sopra cinque iniettati; mentre il siero dello stesso infermo ottenuto prima delle iniezioni non aveva mai dato luogo ad alcun inconveniente. Si tratterebbe quindi di un lieve aumento del potere tossico determinato dalle iniezioni di antisiero; ma il fenomeno è isolato a un caso solo, e anche in questo si è presentato con caratteri troppo poco netti per potere attribuirgli un valore generale.

Ben diversamente andarono le cose nella determinazione del potere antitossico del siero degli infermi prima e dopo le iniezioni di antisiero. Infatti, mentre il siero di tutti e sei gli epilettici in discorso prima del trattamento erasi dimostrato dotato di proprietà antitossiche discrete, in modo che 10 cmc. di esso avevano bastato a neutralizzare quasi completamente $^1/_4$ e anche $^1/_2$ cmc. di antisiero preparato attraverso il coniglio; il siero degli epilettici stessi, ottenuto dopo il trattamento suddetto, non è mai stato capace di neutralizzare la benchè minima dose dello stesso antisiero.

Riassumo qui per sommi capi l'esperienza eseguita col siero di sangue di un epilettico, indicando, per brevità, con *A* e con *B* il siero ottenuto dal salasso praticato prima e dopo le iniezioni di antisiero. L' iniezione in 7 epilettici di 10 cmc. di siero *A.* mescolato a $^1/_2$ cmc. di antisiero, in tre casi non dà alcun fenomeno di reazione nè locale, nè generale, e in quattro dà luogo ad un lievissimo turgore locale, che però scompare del tutto nel periodo di 24 ore.

L' iniezione fatta 15 giorni dopo negli stessi epilettici e con 10 cmc. di siero *B.* mescolato a $^1/_2$ cmc. dello stesso antisiero, ha dato luogo in tutti gli infermi indistintamente ad una reazione locale piuttosto intensa e diffusa, della quale rimasero residui ancora evidenti dopo 6 giorni. Quali fenomeni di reazione generale si ebbero: in due casi, nelle prime 24 ore, un lieve rialzo di temperatura accompagnato da cefalea; in 3 casi la comparsa

insolita di crisi epilettiche abbastanza gravi; in un caso, nelle prime 24 ore, uno stato di irrequietezza pure insolita con forte confusione mentale, e negli altri due si ebbe inappetenza e pesantezza al capo durante circa 40 ore.

Se ora noi pensiamo che alcuni di questi sette epilettici sui quali si è praticata l' esperienza possono tollerare impunemente o quasi la dose di $^1/_2$ cmc. di antisiero, e più ancora se pensiamo che il siero *B* del suddetto infermo non ha mai presentato apprezzabili diversità nel suo potere tossico da distinguerlo dal siero *A* ne viene di conseguenza che noi dobbiamo ammettere non solo la mancanza di un potere neutralizzante nel siero, ma bensì una esaltazione dello stesso potere tossico dell'antisiero, determinata dall'unione di questo col siero *B*.

Per ciò che riguarda questa esaltazione del potere tossico dell'antisiero, debbo confessare che anche qui, come già dissi nel capitolo sulle proprietà antitossiche, trattasi di impressione mia avuta dal complesso delle osservazioni e alla quale ho creduto bene accennare, per quanto possa, pel momento, avere la parvenza di un fenomeno alquanto dubbio.

Per ora quello che è risultato da queste ricerche come fatto assodato nel vero senso della parola e che forse potrà avere il suo riscontro in una legge biologica d'ordine generale, si è che le iniezioni di antisiero in un epilettico determinano la distruzione del potere antitossico che normalmente possiede il relativo siero. Ciò corrisponde esattamente a quanto si osserva anche nel caso di uno spontaneo e naturale peggioramento delle condizioni morbose di un epilettico, durante il quale, come già ho dimostrato nei capitoli precedenti, il siero di sangue, oltre a diventare ipertossico per la presenza di un' eccessiva quantità della sostanza sensibilizzatrice del tossico epilettogeno, perde anche quelle proprietà antitossiche che rappresenterebbero l' elemento protettore naturale contro la malattia. È troppo evidente ora il valore di questa perfetta corrispondenza di fatti che si svolgono spontaneamente in un epilettico, con quelli che noi possiamo determinare artificialmente colle iniezioni di un antisiero, perchè io mi fermi più oltre su questo argomento.

In una nota apposita vedremo quali sono i fenomeni di reazione interna tanto di natura morfologica, quanto di natura biochimica che avvengono nell'organismo dell' epilettico in rapporto alle iniezioni di antisiero.

Le conclusioni pertanto che si possono dedurre dalla breve esposizione dei fatti ricordati in questo capitolo sono:

1. Le iniezioni ripetute di siero di animale immunizzato col siero di epilettico determinano negli epilettici un progressivo peggioramento delle condizioni generali e delle manifestazioni morbose individuali.

2. Il siero di sangue degli epilettici trattati colle iniezioni suddette, mentre conserva presso a che immutate le sue proprietà tossiche, va invece perdendo le sue proprietà antitossiche di fronte all' antisiero.

VI. EFFETTI DELLE RIPETUTE INIEZIONI DI SIERO IPERTOSSICO DI EPILETTICI ESEGUITE NEGLI EPILETTICI STESSI.

Data l' intima analogia tra l'antisiero umano e il siero ipertossico degli epilettici, i quali, come dimostrai nel capitolo II. di questa memoria, hanno proprietà tossiche presso a che eguali e specifiche per l' uomo e sono capaci di agire come epilettogeni se inoculati negli epilettici, ho voluto rinnovare un ultimo tentativo di immunizzazione degli epilettici stessi, ripetendo a un dipresso quanto aveva fatto coll' antisiero preparato traverso il coniglio inoculato con siero di epilettici.

Due infermi furono sottoposti a iniezioni progressive del suddetto siero ipertossico; ma in entrambi dovetti ben presto sospendere tale trattamento (in uno dopo la terza e nell' altro dopo la quarta iniezione), per gli effetti piuttosto gravi che si avevano. Le mie ricerche successive su questa questione si limitano perciò ad alcuni assaggi comparativi e preliminari sulle proprietà tossiche e antitossiche del siero di sangue di questi due infermi, studiati prima e dopo le suddette iniezioni di siero ipertossico.

In quanto alle proprietà tossiche, nessuna modificazione apprezzabile si è riscontrata nel siero di questi infermi in seguito a tali iniezioni; mentre invece le proprietà antitossiche, determinate sempre col metodo delle iniezioni di siero di epilettici e di antisiero fatte in altri epilettici, in seguito al suddetto trattamento che aveva peggiorato le condizioni morbose degli infermi, apparvero, specialmente in un caso, diminuite in confronto di quello che erano prima.

La diminuzione del grado del potere antitossico fu tuttavia non eccessiva e non mai così marcata come si è osservato negli individui sottoposti alle iniezioni di antisiero (vedi capitolo V.°). Mi riserbo poi in seguito di studiare il potere antitossico del siero normale degli epilettici di fronte al siero ipertossico degli epilettici stessi.

Per cui concludendo diremo:

1. Le iniezioni ripetute di siero ipertossico di epilettici, ben lungi dal determinare un miglioramento qualsiasi, determinano negli epilettici stessi, come le iniezioni di antisiero, un progressivo peggioramento delle condizioni generali e delle manifestazioni morbose.

2. Il siero di sangue degli epilettici trattato colle iniezioni suddette conserva invariate le sue proprietà tossiche, mentre pare che vada perdendo le sue proprietà antitossiche di fronte all'antisiero specifico.

CONCLUSIONI

Riassumendo dunque quanto abbiamo esposto nei singoli capitoli di questa memoria sulla natura e caratteri dei principî tossici e antitossici specifici contenuti nel sangue degli epilettici, possiamo concludere quanto segue:

A. PRINCIPÎ TOSSICI.

1. Il siero di sangue degli epilettici dal punto di vista del suo grado di tossicità specifica di fronte all' uomo stesso si può distinguere in i p o t o s s i c o ed i p e r t o s s i c o.

a) Il siero è i p o t o s s i c o quando, iniettato in un epilettico anche nella dose curativa di 10 cmc., di regola non dà luogo ad alcun inconveniente immediato sia locale, sia generale. In questo caso il siero è dalla massima parte degli epilettici ben tollerato se anche l' iniezione della suddetta dose viene ripetuta più volte. Solo in alcuni casi le iniezioni ripetute possono, per ragioni individuali a noi sconosciute, determinare un peggioramento della malattia.

Di regola generale il siero di sangue di un epilettico non gravissimo e nel decorso ordinario della malattia è ipotossico e tale si mantiene nelle diverse fasi (accessuali ed interaccessuali) della sua malattia.

b) Il siero di sangue di un epilettico è ipertossico quando nella dose curativa di 10 cmc. e anche meno, è capace di determinare, in qualsiasi epilettico esso venga iniettato, dei fenomeni quasi immediati di intossicamento acuto specifico, che raggiungono il loro massimo grado nelle 24 ore dopo l'iniezione. Questo intossicamento acuto è caratterizzato da fenomeni di reazione locale e generale molto analoghi a quelli che si hanno iniettando in un epilettico l' antisiero umano, specialmente se questo è preparato immunizzando un animale col siero di epilettici. I fenomeni di reazione locale consistono in un processo infiammatorio d' aspetto erisipelatoso, che può durare per più giorni e scompare poi lentamente senza lasciare alcun residuo; i fenomeni di reazione generale consistono in un senso di prostrazione, di malessere, di pesantezza al capo e in uno stato di confusione mentale, accompagnato non di rado da febbre e da uno stato di svogliatezza e di ansia e anche da peggioramento delle manifestazioni morbose epilettiche.

Il siero di sangue risulta ipertossico assai spesso nei casi di epilessia gravissima e più propriamente in quei periodi di recrudescenza (*status epilepticus*, ecc.) che non di raro insorgono, senza causa nota, a perturbare il decorso regolare della malattia. Il grado di tossicità del siero non è però in rapporto diretto colla gravità della manifestazione morbosa.

2. I fenomeni di reazione tossica specifica tanto dell' antisiero, quanto del siero ipertossico naturale, possono variare di intensità notevolmente da epilettico a epilettico, per cause individuali a noi sconosciute. Di solito l' epilettico molto sensibile all' azione dell' antisiero è quello che reagisce all' iniezione di siero ipertossico naturale coi fenomeni di intossicamento più intensi.

3. Se ad un epilettico si inietta il proprio siero ipertossico durante la fase di recrudescenza della malattia, in esso non si osserva alcun fenomeno d' intossicamento immediato; mentre invece se allo stesso infermo viene iniettato il proprio siero ipertossico, parecchi giorni dopo la scomparsa dei gravi sintomi clinici che caratterizzavano la suddetta fase di recrudescenza, si ottengono dei fenomeni di intossicamento acuto immediato identici a quelli che si hanno negli altri epilettici iniettati collo stesso siero.

4. Gli individui non epilettici reagiscono alle iniezioni del suddetto siero ipertossico con fenomeni di intossicamento analoghi a quelli presentati dagli epilettici, ma meno intensi e senza la comparsa di disturbi psichici e delle crisi motorie epilettiche.

5. La comparsa dell' ipertossicità del siero di sangue in un epilettico può precedere anche di qualche giorno lo scoppio dei sintomi clinici caratteristici della grave crisi morbosa (*status epilepticus*, ecc.) che segna una recrudescenza della malattia, e tale ipertossicità non può essere quindi considerata come effetto, ma molto probabilmente come causa della crisi stessa.

6. I principî tossici epilettogeni sono dotati di un notevole grado di specificità per l'uomo; giacchè tanto il siero ipotossico, quanto quello ipertossico sono egualmente tollerati, anche a dosi elevatissime, dalle diverse specie di animali, a un dipresso nello stesso modo con cui è tollerato il siero di sangue umano in genere, senza presentare dei fenomeni speciali di immediato intossicamento acuto specifico.

7. Il tossico specifico contenuto nel siero di sangue di epilettici, resiste al calore; per cui noi dobbiamo ammettere che l' ipertossicità di questo siero sia dovuta specialmente ad un eccesso della sostanza sensibilizzatrice (sostanza termostabile) del tossico epilettogeno, la quale corrisponde anche alla parte più solubile nel plasma vivente, al contrario dell'alessina (sostanza termolabile) che rappresenterebbe la parte più legata agli elementi cellulari, che sono la sede anatòmica del processo di auto-intossicazione epilettogena.

8. Questa proprietà ipertossica del siero di sangue così elevata e così nettamente specifica per l' uomo, sembra costituire un fenomeno caratteristico dell' epilessia, essendo mancato nella massima parte delle altre forme mentali, anche durante le fasi più tipiche e più gravi della malattia (stati maniaco-depressivi, stati catatonici, delirio acuto uremico, tifo pellagroso, isterismo, ecc.).

B. Principî antitossici.

1. Il potere antitossico del siero di sangue degli epilettici, cioè la proprietà di neutralizzare l' azione tossica dell' antisiero specifico, la quale rappresenta assai probabilmente una forza protettrice naturale dell' organismo, può, nel suo grado, notevolmente variare da individuo a individuo e variare nello stesso individuo nei diversi periodi della sua malattia.

Nei casi gravi e più propriamente nelle fasi di recrudescenza della malattia (*status epilepticus*, ecc.), insieme ad un aumento del potere tossico del siero di sangue, si ha una diminuzione del potere antitossico, la quale persiste per un po' di tempo anche dopo la scomparsa dei sintomi gravi della malattia e il ritorno allo stato di ipotossicità del sangue.

Il massimo del potere antitossico del siero di sangue si sarebbe riscontrato durante il decorso regolare della malattia.

2. Sottoponendo gli epilettici a ripetute iniezioni di antisiero umano, specialmente se preparato immunizzando un animale col siero di epilettico, si ha costantemente un peggioramento, per quanto transitorio, delle condizioni generali e morbose degli infermi.

Il potere tossico del siero di sangue di questi infermi non presenta però alcun apprezzabile aumento; mentre può diminuire e notevolmente il potere antitossico di fronte all'antisiero specifico.

3. Sottoponendo gli epilettici a iniezioni ripetute di siero ipertossico naturale di epilettici, si hanno i medesimi risultati di quelli che si ottengono coll'antisiero, cioè: un transitorio peggioramento delle condizioni generali e morbose degli infermi, senza un apprezzabile aumento del potere tossico del sangue dei medesimi. Il potere antitossico naturale in questi casi sembra pure diminuito, ma non mai in modo così marcato, come sottoponendo l' infermo all' azione dell' antisiero.

COROLLARI.

Dai risultati di queste nuove ricerche riassunti nelle conclusioni suesposte, noi possiamo ora trarre i seguenti corollarî sulla natura dei principî tossici e antitossici del sangue degli epilettici:

I.° Dall' intima analogia tra le proprietà tossiche del siero di sangue degli epilettici, in modo particolare del siero ipertossico, e quelle dell' antisiero umano, specialmente se questo è preparato immunizzando un animale col siero degli epilettici stessi, risulterebbe evidente la natura affine dei principî epilettogeni coi principî emotossici naturali.

II.° Per la stessa ragione dai risultati delle nostre ricerche risulterebbe che i principî antitossici riscontrati nel siero degli epilettici debbono considerarsi di natura affine ai principî

antitossici naturali che rappresentano un' energia protettrice dell' organismo.

Rimane però sempre a stabilire se nei casi in cui il siero di sangue degli epilettici presenta un' azione curativa specifica, questa si debba mettere in rapporto coi suddetti principî antitossici specifici, oppure con altri principî.

III.° Siccome tanto l' antisiero specifico, quanto il siero ipertossico degli epilettici sono termostabili (sostanza sensibilizzatrice) e hanno sugli epilettici stessi un' identica azione, cioè agiscono peggiorandone le condizioni morbose senza indurre un aumento apprezzabile del potere tossico del siero di sangue dell' individuo stesso, al contrario di quanto avviene nelle fasi di recrudescenza naturale della malattia, accompagnata appunto da forte aumento del potere tossico; così noi siamo portati a supporre che lo scoppio delle crisi morbose in questi due casi sia bensì sempre dovuto ad un fenomeno di intossicamento specifico, ma che sia però in rapporto con combinazioni bio-chimiche diverse. I principî attivi contenuti nei due tipi di siero suddetti o agiscono direttamente sui centri nervosi oppure, come è più probabile perchè più conforme alla loro natura e alle idee odierne sulla duplice composizione dei tossici organici, agiscono realmente come semplici sostanze sensibilizzatrici, unendosi al principio attivo (alessina) che è legato agli elementi cellulari, che sono la sede anatomica diretta dell'epilessia, cioè dell' alterato ricambio specifico.

IV.° In ogni caso, specialmente dopo quanto abbiamo detto sulle proprietà del siero ipertossico del sangue degli epilettici, noi saremo obbligati ad ammettere che il principio attivo da noi riscontrato nel siero sia intimamente legato ai corpuscoli del sangue e che la massima parte di questo principio circoli nel plasma vivente in uno stato di latenza, mentre solo una minima parte di esso circola allo stato libero. Diversamente non si saprebbe spiegare come un epilettico possa sopravvivere quando circoli nel suo plasma un' enorme quantità di un tossico così potente.

Resta però sempre a dimostrare se questo stato di inattività del tossico epilettogeno nel plasma vivente sia dovuto alla presenza di un anticorpo, o se pure sia dovuto a un intimo rapporto tra il tossico stesso e gli elementi cellulari del sangue.

BIBLIOGRAFIA

1. Ceni. Specifische Autocytotoxine und Antiautocytotoxine im Blute der Epileptiker. *Neurolog. Centralbl.* N. 8. 1903.

2. Ceni e Besta. Reazione dei paralitici all'antisiero umano. *Rivista sper. di Freniatria.* Vol. XXIX. 1903.

3. Ceni. Nuove proprietà tossiche e terapeutiche del siero di sangue negli epilettici. *Rivista sper. di Freniatria.* Vol. XXVII. 1901. — Vedi anche *Centralbl. f. Nervenheilk u. Psych.* März 1902 e *The Medical News.* Vol. 8 N. 10-11; 1902.

4. Catòla. Epilessia e sieroterapia. *Rivista di Patologia nervosa e mentale.* Vol. VIII. f. 9. 1903.

5. Wende. Beiträge zur Blutserumbehandlung der genuinen Epilepsie nach Ceni. *Psychiatrich-Neurol. Wochenschr.* N. 35-36; 1903.

6. Tiengo. Contributo alla cura dell' epilessia col metodo Ceni. *Rivista sper. di Freniatria.* Vol. XXX. 1904.

7. Ceni e Pini. Sulla tossicità del sangue negli alienati. *Rivista sper. di Freniatria.* Vol. XXVIII. 1902.

8. Fano e Zanda. Contributo alla fisiologia del corpo tiroide. *Archivio per le scienze mediche,* 1889 t. XIII.

9. Rogowitch. Sur les effects de l' ablation du corps thyroïde chez les animaux. *Arch. de physiol.* 1888, t. II.

10. Ceni e Pastrovich. Ricerche sperimentali sull' etiologia autotossica dell' epilessia. *Rivista sper. di Freniatria* Vol. XXVII. 1901.

11. Ceni. Effetti del sangue degli epilettici sullo sviluppo embrionale con particolari considerazioni sulla teoria tossica dell' epilessia. *Rivista sper. di Freniatria.* Vol. XXV. 1899.

12. Gerhartz jr. Zur Blutserumbehandlung der Epilepsie. *Neurologisches Centralbl.* 1904 N. 18.

13. Mairet et Vires. III.° Congresso Francese di Medicina interna, in Nancy 1896.

14. D'Abundo. X.° Congresso della Società Fren. Italiana in Napoli 1899.

15. Ceni. Gli Aspergilli nell' etiologia e nella patogenesi della pellagra. *Rivista sper. di Freniatria.* Vol. XXVIII. 1902.

16. Antonini. Atti del II. Congresso pellagrologico italiano in Bologna 1902.

17. Guidi. Sopra un caso di epilessia trattato col metodo Ceni. *Annali dell' Istituto psichiatrico di Roma.* Vol. I. 1901-1902.

18 Mazzei. La sieroterapia dell' epilessia col metodo Ceni. *Riforma Medica* N. 16; 1904.

19. Ceni. Ueber das Wesen und die Spezifizität der im Blutserum der Epileptiker enthaltenen toxischen Stoffe. — *Centralbl. f. Nervenheilkunde und Psychiatrie.* 15 März 1905.